Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Impurities in New Drug Products

ICH Topic Q3B(R)

Published by authority of the
Minister of Health

Date Adopted	2003/09/25
Effective Date	2004/01/01

Health Products and Food Branch
Guidance Document

Canada

104-07620/

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health. *Health Canada*	HPFB's Mandate is to take an integrated approach to the management of the risks and benefits to health related to health products and food by: • Minimizing health risk factors to Canadians while maximizing the safety provided by the regulatory system for health products and food; and, • Promoting conditions that enable Canadians to make healthy choices and providing information so that they can make informed decisions about their health. *Health Products and Food Branch*

LET YOUR COMPUTER DO THE SEARCHING!

... Need to know how to market a new drug in Canada?

... Want information on the drug regulatory process?

... Need to know what the newest drugs on the Canadian market are?

... Want direct access to forms and policies?

... Need to know the requirements for labelling drugs?

All this and more is available on the

Therapeutic Products Directorate / Biologics and Genetic Therapies Directorate / Marketed Health Products Directorate Website (s)

at

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/

© Minister of Public Works and Government Services Canada 2003

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

Également disponible en français sous le titre: Présence d'impuretés dans les nouveaux produits

Catalogue No. H42-2/94-2003E
ISBN 0-662-34661-0

FOREWORD

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, Health Canada endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with the accompanying notice and the relevant sections of other applicable guidances.

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to staff, thereby ensuring that mandates are implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the relevant program area to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that Health Canada reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Department to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. Health Canada is committed to ensuring that such requests are justifiable and that decisions are clearly documented.

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION 1
1.1 Objective of the Guidance Document 1
1.2 Background 1
1.3 Scope of the Guidance Document 1

2. RATIONALE FOR THE REPORTING AND CONTROL OF DEGRADATION PRODUCTS 1

3. ANALYTICAL PROCEDURES 2

4. REPORTING DEGRADATION PRODUCTS CONTENT OF BATCHES 3

5. LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS IN SPECIFICATIONS 4

6. QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS 6

7. GLOSSARY 7

Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products 9

Attachment 2: Illustration of Reporting Degradation Product Results for Identification and Qualification in an Application 11

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product 12

1. INTRODUCTION

1.1 Objective of the Guidance Document

This document provides guidance for registration applications on the content and qualification of impurities in new drug products produced from chemically synthesised new drug substances not previously registered in a region or member state.

1.2 Background

This guidance document is complementary to the ICH *Q3A(R)* guidance document *"Impurities in New Drug Substances"*, which should be consulted for basic principles. The ICH *Q3C* guidance document *"Residual Solvents"* should also be consulted, if appropriate.

1.3 Scope of the Guidance Document

This guidance document addresses only those impurities in new drug products classified as degradation products of the drug substance or reaction products of the drug substance with an excipient and/or immediate container closure system (collectively referred to as "degradation products" in this guidance document). Generally, impurities present in the new drug substance need not be monitored or specified in the new drug product unless they are also degradation products (see ICH *Q6A* guidance document on specifications).

Impurities arising from excipients present in the new drug product or extracted or leached from the container closure system are not covered by this guidance document. This guidance also does not apply to new drug products used during the clinical research stages of development. The following types of products are not covered in this guidance document: biological/biotechnological products, peptides, oligonucleotides, radiopharmaceuticals, fermentation products and semi-synthetic products derived therefrom, herbal products, and crude products of animal or plant origin. Also excluded from this document are: (1) extraneous contaminants that should not occur in new drug products and are more appropriately addressed as good manufacturing practice (GMP) issues, (2) polymorphic forms, and (3) enantiomeric impurities.

2. RATIONALE FOR THE REPORTING AND CONTROL OF DEGRADATION PRODUCTS

The applicant should summarise the degradation products observed during manufacture and/or stability studies of the new drug product. This summary should be based on sound scientific appraisal of potential degradation pathways in the new drug product and impurities arising from the interaction with

excipients and/or the immediate container closure system. In addition, theapplicant should summarise any laboratory studies conducted to detect degradation products in the new drug product. This summary should also include test results of batches manufactured during the development process and batches representative of the proposed commercial process. A rationale should be provided for exclusion of those impurities that are not degradation products (e.g., process impurities from the drug substance and impurities arising from excipients). The impurity profiles of the batches representative of the proposed commercial process should be compared with the profiles of batches used in development and any differences discussed.

Any degradation product observed in stability studies conducted at the recommended storage condition should be identified when present at a level greater than (>) the identification thresholds given in (Attachment 1). When identification of a degradation product is not feasible, a summary of the laboratory studies demonstrating the unsuccessful efforts to identify it should be included in the registration application.

Degradation products present at a level of not more than (≤) the identification threshold generally would not need to be identified. However, analytical procedures should be developed for those degradation products that are suspected to be unusually potent, producing toxic or significant pharmacological effects at levels not more than (≤) the identification threshold. In unusual circumstances, technical factors (e.g., manufacturing capability, a low drug substance to excipient ratio, or the use of excipients that are crude products of animal or plant origin) can be considered as part of the justification for selection of alternative thresholds based upon manufacturing experience with the proposed commercial process.

3. ANALYTICAL PROCEDURES

The registration application should include documented evidence that the analytical procedures have been validated and are suitable for the detection and quantitation of degradation products (see ICH *Q2A* and *Q2B* guidance documents on analytical validation). In particular, analytical procedures should be validated to demonstrate specificity for the specified and unspecified degradation products. As appropriate, this validation should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis, and oxidation. When an analytical procedure reveals the presence of other peaks in addition to those of the degradation products (e.g., the drug substance, impurities arising from the synthesis of the drug substance, excipients and impurities arising from the excipients), these peaks should be labeled in the chromatograms and their origin(s) discussed in the validation documentation.

The quantitation limit for the analytical procedure should be not more than (□) the reporting threshold.

Degradation product levels can be measured by a variety of techniques, including those that compare an analytical response for a degradation product to that of an appropriate reference standard or to the response of the new drug substance itself. Reference standards used in the analytical procedures for control of degradation products should be evaluated and characterised according to their intended uses. The drug substance can be used to estimate the levels of degradation products. In cases where the response factors are not close, this practice can still be used if a correction factor is applied or the degradation products are, in fact, being overestimated. Acceptance criteria and analytical procedures, used to estimate identified or unidentified degradation products, are often based on analytical assumptions (e.g., equivalent detector response). These assumptions should be discussed in the registration application.

Differences between the analytical procedures used during development and those proposed for the commercial product should also be discussed.

4. REPORTING DEGRADATION PRODUCTS CONTENT OF BATCHES

Analytical results should be provided in the registration application for all relevant batches of the new drug product used for clinical, safety, and stability testing, as well as batches that are representative of the proposed commercial process. Quantitative results should be presented numerically, and not in general terms such as "complies", "meets limit" etc. Any degradation product at a level greater than (>) the reporting threshold (see Attachment 1), and total degradation products observed in the relevant batches of the new drug product, should be reported with the analytical procedures indicated. Below 1.0%, the results should be reported to the number of decimal places (e.g., 0.06%) in the applicable reporting threshold; at and above 1.0%, the results should be reported to one decimal place (e.g., 1.3%). Results should be rounded using conventional rules (see Attachment 2). A tabulation (e.g., spreadsheet) of the data is recommended. Degradation products should be designated by code number or by an appropriate descriptor, e.g., retention time. If a higher reporting threshold is proposed, it should be fully justified. All degradation products at a level greater than (>) the reporting threshold should be summed and reported as total degradation products.

Chromatograms with peaks labelled (or equivalent data if other analytical procedures are used) from representative batches, including chromatograms from analytical procedure validation studies and from long-term and accelerated stability studies, should be provided. The applicant should ensure that complete degradation product profiles (e.g., chromatograms) of individual batches are available, if requested.

For each batch of the new drug product described in the registration application, the documentation should include:

- Batch identity, strength, and size
- Date of manufacture
- Site of manufacture
- Manufacturing process
- Immediate container closure
- Degradation product content, individual and total
- Use of batch (e.g., clinical studies, stability studies)
- Reference to analytical procedure used
- Batch number of the drug substance used in the new drug product
- Storage conditions for stability studies

5. LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS IN SPECIFICATIONS

The specification for a new drug product should include a list of degradation products expected to occur during manufacture of the commercial product and under recommended storage conditions. Stability studies, knowledge of degradation pathways, product development studies, and laboratory studies should be used to characterise the degradation profile. The selection of degradation products in the new drug product specification should be based on the degradation products found in batches manufactured by the proposed commercial process. Those individual degradation products with specific acceptance criteria included in the specification for the new drug product are referred to as "specified degradation products" in this guidance document. Specified degradation products can be identified or unidentified. A rationale for the inclusion or exclusion of degradation products in the specification should be presented. This rationale should include a discussion of the degradation profiles observed in the safety and clinical development batches and in stability studies, together with a consideration of the degradation profile of batches manufactured by the proposed commercial process. Specified identified degradation products should be included along with specified unidentified degradation products estimated to be present at a level greater than (>) the identification threshold given in (Attachment 1). For degradation products known to be unusually potent or to produce toxic or

unexpected pharmacological effects, the quantitation/detection limit of the analytical procedures should be commensurate with the level at which the degradation products should be controlled. For unidentified degradation products, the procedure used and assumptions made in establishing the level of the degradation product should be clearly stated. Specified unidentified degradation products should be referred to by an appropriate qualitative analytical descriptive label (e.g., "unidentified A", "unidentified with relative retention of 0.9"). A general acceptance criterion of not more than (≤) the identification threshold (Attachment 1) for any unspecified degradation product and an acceptance criterion for total degradation products should also be included.

For a given degradation product, its acceptance criterion should be established by taking into account its acceptance criterion in the drug substance (if applicable), its qualified level, its increase during stability studies, and the proposed shelf life and recommended storage conditions for the new drug product. Furthermore, each acceptance criterion should be set no higher than the qualified level of the given degradation product.

Where there is no safety concern, degradation product acceptance criteria should be based on data generated from batches of the new drug product manufactured by the proposed commercial process, allowing sufficient latitude to deal with normal manufacturing and analytical variation and the stability characteristics of the new drug product. Although normal manufacturing variations are expected, significant variation in batch-to-batch degradation product levels can indicate that the manufacturing process of the new drug product is not adequately controlled and validated (see ICH *Q6A* guidance document on specifications, decision tree #2, for establishing an acceptance criterion for a specified degradation product in a new drug product).

In this guidance document, the use of two decimal places for thresholds (See Attachment 1) does not necessarily indicate the precision of the acceptance criteria for specified degradation products and total degradation products.

In summary, the new drug product specification should include, where applicable, the following list of degradation products:

- Each specified identified degradation product
- Each specified unidentified degradation product
- Any unspecified degradation product with an acceptance criterion of not more than (≤) the identification threshold
- Total degradation products.

6. QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS

Qualification is the process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified. The applicant should provide a rationale for establishing degradation product acceptance criteria that includes safety considerations. The level of any degradation product present in a new drug product that has been adequately tested in safety and/or clinical studies would be considered qualified. Therefore, it is useful to include any available information on the actual content of degradation products in the relevant batches at the time of use in safety and/or clinical studies. Degradation products that are also significant metabolites present in animal and/or human studies are generally considered qualified. Degradation products could be considered qualified at levels higher than those administered in safety studies based on a comparison between actual doses given in the safety studies and the intended dose of the new drug product. Justification of such higher levels should include consideration of factors such as: (1) the amount of degradation product administered in previous safety and/or clinical studies and found to be safe; (2) the increase in the amount of the degradation product; and (3) other safety factors, as appropriate.

If the qualification thresholds given in (Attachment 1) are exceeded and data are unavailable to qualify the proposed acceptance criterion of a degradation product, additional studies to obtain such data can be appropriate (see Attachment 3).

Higher or lower thresholds for qualification of degradation products can be appropriate for some individual new drug products based on scientific rationale and level of concern, including drug class effects and clinical experience. For example, qualification can be especially important when there is evidence that such degradation products in certain new drug products or therapeutic classes have previously been associated with adverse reactions in patients. In these instances, a lower qualification threshold can be appropriate. Conversely, a higher qualification threshold can be appropriate for individual new drug products when the level of concern for safety is less than usual based on similar considerations (e.g., patient population, drug class effects, and clinical considerations). Proposals for alternative thresholds would be considered on a case-by-case basis.

The "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" (Attachment 3) describes considerations for the qualification of degradation products when thresholds are exceeded. In some cases, reducing the level of degradation product (e.g., use of a more protective container closure or modified storage conditions) to not more than (≤) the threshold can be simpler than providing safety data. Alternatively, adequate data could be available in the scientific literature to qualify a degradation product. If neither is the case, additional safety testing should be considered. The studies considered appropriate to qualify a degradation product will depend on a number of factors, including the patient population, daily dose, and route and

duration of new drug product administration. Such studies can be conducted on the new drug product or substance containing the degradation products to be controlled, although studies using isolated degradation products can sometimes be appropriate.

Although this guidance is not intended to apply during the clinical research stage of development, in the later stages of development the thresholds in this guidance can be useful in evaluating new degradation products observed in new drug product batches prepared by the proposed commercial process. Any new degradation product observed in later stages of development should be identified (see the "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" in Attachment 3) if its level is greater than (>) the identification threshold given in (Attachment 1). Similarly, qualification of the degradation product should be considered if its level is greater than (>) the qualification threshold given in (Attachment 1).

Safety studies should provide a comparison of results of safety testing of the new drug product or drug substance containing a representative level of the degradation product with previously qualified material, although studies using the isolated degradation products can also be considered.

7. GLOSSARY

Degradation Product: An impurity resulting from a chemical change in the drug substance brought about during manufacture and/or storage of the new drug product by the effect of, for example, light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container closure system.

Degradation Profile: A description of the degradation products observed in the drug substance or drug product.

Development Studies: Studies conducted to scale-up, optimise, and validate the manufacturing process for a drug product.

Identification Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be identified.

Identified Degradation Product: A degradation product for which a structural characterisation has been achieved.

Impurity: Any component of the new drug product that is not the drug substance or an excipient in the drug product.

Impurity Profile: A description of the identified and unidentified impurities present in a drug product.

New Drug Substance: The designated therapeutic moiety that has not been previously registered in a region or member state (also referred to as a new molecular entity or new chemical entity). It can be a complex, simple ester, or salt of a previously approved substance.

Qualification: The process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified.

Qualification Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be qualified.

Reporting Threshold: A limit above (>) which a degradation product should be reported.

Specified Degradation Product: A degradation product that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the new drug product specification. A specified degradation product can be either identified or unidentified.

Unidentified Degradation Product: A degradation product for which a structural characterisation has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical properties (e.g., chromatographic retention time).

Unspecified Degradation Product: A degradation product that is limited by a general acceptance criterion, but not individually listed with its own specific acceptance criterion, in the new drug product specification.

Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products

Reporting Thresholds

Maximum Daily Dose[1]	Threshold[2,3]
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

Identification Thresholds

Maximum Daily Dose[1]	Threshold[2, 3]
< 1 mg	1.0% or 5 □g TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 □g TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

Qualification Thresholds

Maximum Daily Dose[1]	Threshold[2,3]
< 10 mg	1.0% or 50 □g TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 □g TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

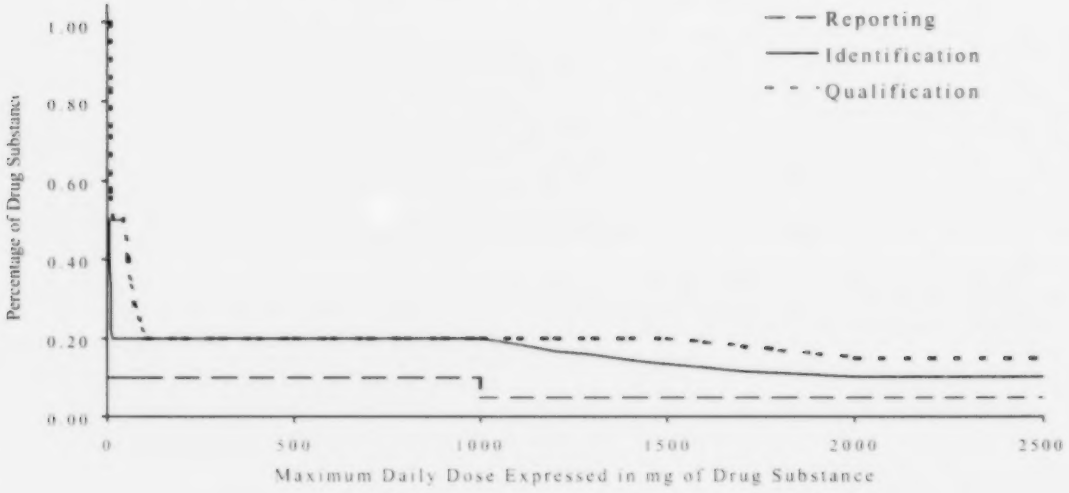
Notes on Attachment 1

1 The amount of drug substance administered per day

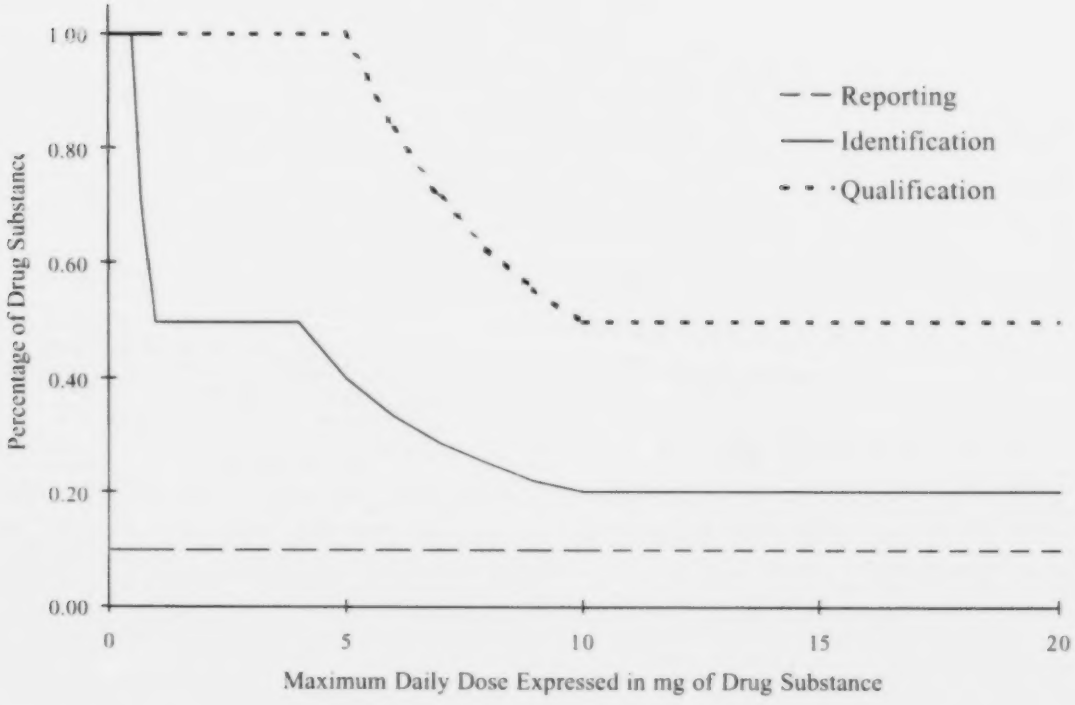
2 Thresholds for degradation products are expressed either as a percentage of the drug substance or as total daily intake (TDI) of the degradation product. Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

3 Higher thresholds should be scientifically justified.

Illustration of Thresholds for Reporting, Identification, and Qualification of Degradation Products in New Drug Products as a Function of Maximum Daily Dose[1]



Expanded Scale:



[1] Note: Actual threshold values should be taken from the preceding table in this attachment.

Attachment 2: Illustration of Reporting Degradation Product Results for Identification and Qualification in an Application

50 mg Maximum Daily Dose

'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.1%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in □g)	Action	
			Identification Threshold 0.2%	Qualification Threshold 200 □g TDI (equivalent to 0.4%)
0.04	Not reported	20	None	None
0.2143	0.2	100	None	None
0.349	0.31	150	Yes	None[1]
0.55	0.61	300	Yes	Yes[1]

1.9 gram Maximum Daily Dose

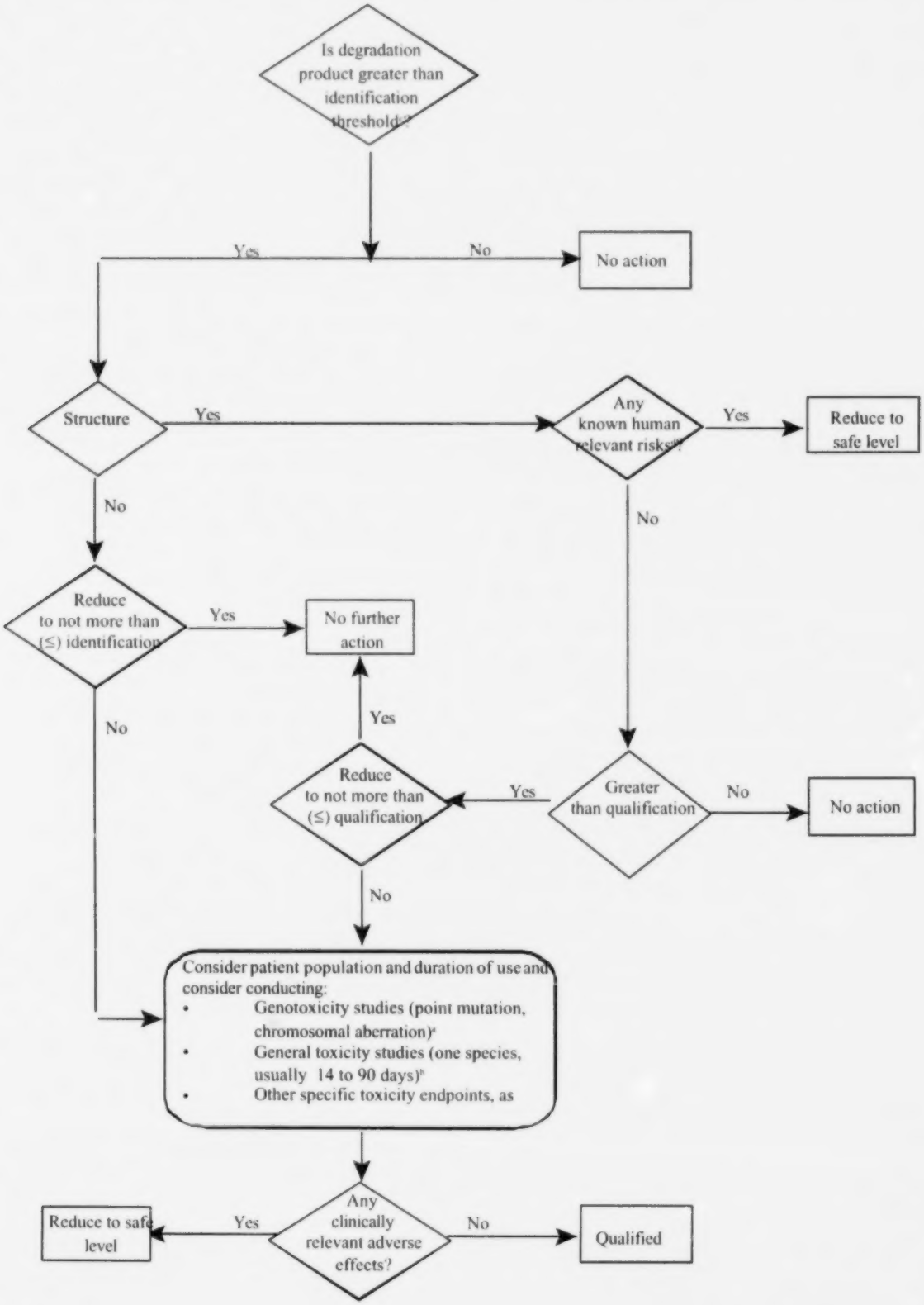
'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.05%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in mg)	Action	
			Identification Threshold 2 mg TDI (equivalent to 0.11%)	Qualification Threshold 3 mg TDI (equivalent to 0.16%)
0.049	Not reported	1	None	None
0.079	0.08	2	None	None
0.183	0.181	3	Yes	None[1,2]
0.192	0.191	4	Yes	Yes[1]

Notes on Attachment 2

1 After identification, if the response factor is determined to differ significantly from the original assumptions, it can be appropriate to re-measure the actual amount of the degradation product present and re-evaluate against the qualification threshold (see Attachment 1).

2 Although the reported result of 0.18% exceeds the calculated threshold value of 0.16%, in this case the action is acceptable since the TDI (when rounded) does not exceed 3mg.

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product



Notes on Attachment 3

a) If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential), should be conducted. A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen.

b) If general toxicity studies are desirable, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximise the potential to detect the toxicity of a degradation product. On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.

c) Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

d) For example, do known safety data for this degradation product or its structural class preclude human exposure at the concentration present?

Health Canada Santé Canada

September 25, 2003

NOTICE

Our file number: 03-118463-690

Adoption of ICH[1] Guidance: *Impurities in New Drug Products - ICH Topic Q3B(R)*

This guidance document is a revised version of the original ICH document of the same title. The revised guidance document, as the original, is intended to provide guidance on the identification, qualification, and control of impurities in new drug products produced from chemically synthesised new drug substances. The revised guidance document clarifies some ambiguities in the original document as well as provides some additional guidance in other areas. A number of editorial inconsistencies have been addressed. This revised guidance document supecedes the previous version.

This guidance document is complementary to the ICH guidance document *Q3A(R) - Impurities in New Drug Substances,* which should be consulted for basic principles.

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, Health Canada endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with this accompanying notice and with the relevant sections of other applicable Health Canada guidances.

It is recognized that the scope and subject matter of current Health Canada guidances may not be entirely consistent with those of the ICH guidances that are being introduced as part of our commitment to international harmonization and the ICH Process. In such circumstances, Health Canada adopted ICH guidances take precedence.

Health Canada is committed to eliminating such discrepancies through the implementation of a phased-in work plan that will examine the impact associated with the adoption of ICH guidances. This will result in the amendment or, depending on the extent of revisions required, withdrawal of some Health Canada guidances.

---

1 *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

This and other Guidance documents are available on the **Therapeutic Products Directorate / Biologics and Genetic Therapies Directorate / Marketed Health Products Directorate Website (s) (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/)**. The availability of printed copies of guidance documents may be confirmed by consulting the *Guidelines and Publications Order Forms* (available on the TPD/BGTD/MHPD Website) or by contacting the Publications Coordinator[2].

Should you have any questions regarding the content of the guidance, please contact:

Bureau of Pharmaceutical Sciences
Therapeutic Products Directorate
Health Canada
Finance Building (A/L 0202A2)
Ottawa, Ontario
K1A 1B9

Internet: bps_enquiries@hc-sc.gc.ca
Phone: (613) 941-3184
Fax: (613) 957-3989

---

[2] Tel: (613) 954-6466; E-mail: publications_coordinator@hc-sc.gc.ca

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Présence d'impuretés dans les nouveaux produits

ICH thème Q3B(R)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/09/25
Date mis en vigueur	2004/01/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. *Santé Canada*	Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments: • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. *Direction générale des produits de santé et des aliments*

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Impurities in New Drug Products

N° de catalogue H42-2/94-2003F
ISBN 0-662-89487-1

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION 1
1.1 Objectif du document d'orientation 1
1.2 Contexte 1
1.3 Portée du document d'orientation 1

2. CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES PRODUITS DE DÉGRADATION 2

3. MÉTHODES D'ANALYSE 2

4. DÉCLARATION DU CONTENU DE PRODUITS DE DÉGRADATION DES LOTS ... 3

5. ÉNUMÉRATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION DANS LES SPÉCIFICATIONS 5

6. QUALIFICATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION 6

7. GLOSSAIRE 8

Annexe 1 : Seuils applicables aux produits de dégradation d'un nouveau produit 10

Annexe 2 : Illustration des résultats de la déclaration des produits de dégradation en vue de leur caractérisation et de leur qualification dans une demande 12

Annexe 3 : Organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation 13

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif du document d'orientation

Le présent document fournit des recommandations à l'égard des demandes d'homologation, sur le contenu et la qualification d'impuretés dans les nouveaux produits fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses synthétiques jamais auparavant homologuées dans une région ou un État membre.

1.2 Contexte

Le présent document d'orientation complète le document d'orientation *Q3A(R)* de l'ICH, *Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses*, qui présente les principes de base. Il convient de consulter le document d'orientation *Q3C* de l'ICH, *Solvants résiduels*, s'il y a lieu.

1.3 Portée du document d'orientation

Le présent document d'orientation se limite aux impuretés dans les nouveaux produits classés comme des produits de dégradation de la substance médicamenteuse ou résultant de la réaction de la substance médicamenteuse avec un excipient et/ou un système récipient-fermeture (ces impuretés sont appelées collectivement *produits de dégradation* dans le présent document d'orientation). En général, il ne faut surveiller et spécifier les impuretés présentes dans une nouvelle substance médicamenteuse que si elles constituent des produits de dégradation (se reporter au document d'orientation *Q6A* de l'ICH pour les détails).

Les impuretés provenant d'excipients présents dans le nouveau produit ou extraites ou lixiviées du système récipient-fermeture ne sont pas visées par le présent document d'orientation. La présente ligne directrice ne vise pas non plus les produits utilisés durant les essais cliniques. Elle ne s'applique pas aux produits biologiques ou aux produits de la biotechnologie, aux peptides, aux oligonucléotides, aux produits radiopharmaceutiques, aux produits obtenus par fermentation et aux produits synthétiques dérivés obtenus par de tels procédés, aux produits contenant des plantes médicinales et aux produits bruts d'origine animale ou végétale. Sont également exclus du champ d'application du présent document : 1) les contaminants extérieurs qui ne devraient pas se retrouver dans des médicaments et qui doivent plutôt être visés par des directives en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF); 2) les polymorphes; 3) les impuretés énantiomériques.

2. CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES PRODUITS DE DÉGRADATION

Le demandeur doit présenter un sommaire des produits de dégradation observés durant la fabrication et/ou les études de stabilité du produit fini. Ce sommaire doit s'appuyer sur une appréciation scientifique solide des voies possibles de dégradation dans le produit fini et des produits de dégradation provenant de l'interaction avec des excipients et/ou le système récipient-fermeture. De plus, le demandeur doit donner un aperçu de toutes les études de laboratoire menées pour détecter les produits de dégradation dans le produit fini. Cet aperçu doit comprendre les résultats de tests réalisés sur des lots de développement et sur des lots fabriqués au moyen du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé. Il faut préciser les critères de l'exclusion d'impuretés qui ne sont pas des produits de dégradation (p. ex., les impuretés provenant de la substance médicamenteuse et d'excipients). Il faut comparer le profil des impuretés des lots de produits finis fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale et celui des lots de produits de développement et justifier toute différence observée.

Tout produit de dégradation observé dans les études de stabilité effectuées aux conditions d'entreposage recommandées doit être caractérisé lorsque les seuils de caractérisation sont supérieurs à ceux présentés dans l'annexe 1. Lorsqu'il n'est pas possible de caractériser un produit de dégradation, il faut joindre à la présentation un résumé des essais de laboratoire infructueux.

Il n'est généralement pas nécessaire de caractériser les produits de dégradation présents à des concentrations inférieures ou égales (≤) aux seuils de caractérisation. Toutefois, il faut élaborer des méthodes d'analyse pour ceux qui sont soupçonnés d'être exceptionnellement actifs ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants à des concentrations inférieures ou égales (≤) aux seuils de caractérisation. Dans certains cas exceptionnels, des facteurs techniques (p. ex., la capacité de fabrication, le faible ratio substance médicamenteuse-excipient ou l'utilisation d'excipients qui sont des produits d'origine animale ou végétale bruts) peuvent justifier en partie l'utilisation de seuils différents en fonction de l'expérience de fabrication au moyen du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé.

3. MÉTHODES D'ANALYSE

Les présentations doivent inclure des données prouvant que les méthodes d'analyse ont été validées et conviennent à la détection et au dosage quantitatif des produits de dégradation (se reporter aux documents d'orientation *Q2A* et *Q2B* de l'ICH sur la validation des méthodes d'analyse). Les méthodes d'analyse doivent, plus précisément, être validées par des données prouvant la spécificité des produits de dégradation spécifiés et non spécifiés. S'il y a lieu, la validation doit inclure des échantillons conservés dans les conditions de stress pertinentes : lumière, chaleur, humidité, hydrolyse acide ou

basique et oxydation. Lorsque les méthodes d'analyse révèlent la présence de pics autres que ceux des produits de dégradation (p. ex., de substance médicamenteuse, d'impuretés provenant de la synthèse de la substance médicamenteuse, d'excipients et d'impuretés provenant d'excipients), ces pics doivent être indiqués aux chromatogrammes, et leur origine doit faire l'objet d'une explication dans les documents de validation.

La limite de dosage quantitatif utilisée pour les méthodes d'analyse ne doit pas excéder (□) le seuil de déclaration.

On peut analyser les produits de dégradation à l'aide de différentes techniques, dont celles qui permettent de comparer les résultats d'analyse d'un produit de dégradation à un étalon de référence approprié ou aux résultats obtenus pour la nouvelle substance médicamenteuse elle-même. Les étalons de référence utilisés dans les analyses destinées au contrôle des produits de dégradation doivent être évalués et caractérisés en fonction de leurs utilisations projetées. On peut utiliser la substance médicamenteuse pour estimer la concentration des produits de dégradation. Même dans les cas où les facteurs de réponse ne sont pas semblables, cette méthode est quand même acceptable à condition qu'un facteur de correction soit appliqué ou que les concentrations de produits de dégradation soient surestimées. Les critères d'acceptation et les méthodes d'analyse utilisés pour déterminer la teneur en produits de dégradation connus ou non sont souvent fondés sur des postulats d'analyse (p. ex., une réponse semblable du détecteur) qui doivent être exposés dans les présentations.

Il faut aussi justifier les différences entre les méthodes d'analyse utilisées durant le développement du produit et celles proposées pour le produit commercialisé.

4. DÉCLARATION DU CONTENU DE PRODUITS DE DÉGRADATION DES LOTS

Les présentations doivent faire état des résultats d'analyse pour tous les lots appropriés de nouveaux produits utilisés dans les essais cliniques et les essais d'innocuité et de stabilité ainsi que pour des lots représentatifs du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé. Il convient de présenter les données quantitatives sous forme numérique plutôt que dans des termes généraux comme « est conforme à » et « n'excède pas le seuil ». Tout produit de dégradation présent en quantité supérieure (>) au seuil de déclaration (se reporter à l'annexe 1) et la quantité totale de produits de dégradation observés dans les lots appropriés des nouveaux produits doivent être déclarés, et les méthodes d'analyse utilisées qui ont permis leur détection doivent être indiquées. Les résultats inférieurs à 1 % doivent être présentés avec le même nombre de décimales que celui du seuil de déclaration applicable (p. ex., 0,06 %); les résultats supérieurs à 1 % doivent être présentés avec une décimale (p. ex., 1,3 %). Les résultats doivent être arrondis selon les conventions d'usage (se reporter à l'annexe 2). Il est recommandé de présenter les résultats sous forme de tableau (créé à l'aide d'un chiffrier électronique, par exemple). Les produits de dégradation doivent être désignés par un code ou une

description appropriée comme « temps de rétention ». Les présentations qui proposent un seuil de déclaration plus élevé doivent offrir une justification complète d'une telle proposition. Tous les produits de dégradation qui excèdent (>) le seuil de déclaration doivent être additionnés et présentés sous forme de total.

Il faut fournir les chromatogrammes sur lesquels des pics sont indiqués (ou les données équivalentes si d'autres méthodes d'analyse sont utilisées) effectués sur des lots représentatifs, y compris les chromatogrammes réalisés dans le cadre d'études de validation des méthodes d'analyse et d'études de stabilité accélérée et à long terme. Le demandeur doit s'assurer d'être en mesure de fournir les profils complets de produits de dégradation (p. ex., les chromatogrammes) sur demande.

Les renseignements suivants doivent être fournis pour chaque lot de nouveau produit décrit dans la présentation :

- le numéro, la teneur et la taille du lot;
- la date de fabrication;
- le lieu de fabrication;
- le procédé de fabrication;
- le système récipient-fermeture;
- la teneur individuelle de chacun et la teneur totale des produits de dégradation;
- l'utilisation du lot (p. ex., essais cliniques, études de stabilité);
- la référence aux méthodes d'analyse utilisées;
- le numéro de lot de la substance médicamenteuse utilisée dans le produit fini;
- les conditions d'entreposage en vigueur pour les études de stabilité.

5. ÉNUMÉRATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION DANS LES SPÉCIFICATIONS

Les spécifications d'un nouveau produit doivent comprendre la liste des produits de dégradation susceptibles d'être générés durant la fabrication du produit fini ainsi que lorsqu'il est entreposé dans les conditions recommandées. Le profil de dégradation doit être établi à partir des études de stabilité, des voies de dégradation, des études de développement du produit et des études de laboratoire. L'inclusion d'un produit de dégradation dans les spécifications d'un nouveau produit doit être déterminée à partir des produits de dégradation retrouvés dans les lots fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale. Les produits de dégradation individuels qui répondent à des critères d'acceptation spécifiques sont appelés « produits de dégradation spécifiés » dans le présent document d'orientation. Les produits de dégradation spécifiés peuvent être ou ne pas être caractérisés. L'inclusion ou l'exclusion des produits de dégradation dans les spécifications doit être justifiée. La justification doit présenter les profils de dégradation observés dans les lots utilisés pour les études d'innocuité, les essais cliniques, le développement et les études de stabilité ainsi que les profils de dégradation des lots fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale. Les présentations doivent inclure les produits de dégradation spécifiés, caractérisés ou non, dont la présence est jugée supérieure (>) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1. Les limites du dosage quantitatif et de la détection doivent correspondre aux valeurs limites auxquelles les produits reconnus pour être exceptionnellement actifs ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants doivent être contrôlés. La méthode utilisée et les postulats adoptés pour déterminer la concentration de produits de dégradation non caractérisés doivent être clairement indiqués. Il faut utiliser des indications descriptives appropriées (p. ex., « non caractérisé A », « non caractérisé - rétention relative de 0,9 ») pour présenter les produits de dégradation spécifiés non caractérisés. Il faut inclure un critère d'acceptation générale inférieur ou égal (≤) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1 pour chaque produit de dégradation non spécifié ainsi qu'un critère d'acceptation pour le total des produits de dégradation.

Le critère d'acceptation de tout produit de dégradation doit être établi en tenant compte de son critère d'acceptation dans la substance médicamenteuse (s'il y a lieu), de sa concentration qualifiée, de l'augmentation de celle-ci au cours des études de stabilité et de la durée et des conditions de conservation proposées pour le nouveau produit. De plus, aucun critère d'acceptation ne doit excéder la concentration qualifiée de chaque produit de dégradation.

Lorsque l'innocuité n'entre pas en jeu, le critère d'acceptation d'un produit de dégradation doit être déterminé au moyen des données sur les lots de nouveaux produits fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale, avec une latitude suffisante pour tenir compte d'une variation normale des conditions de fabrication et d'analyse et des caractéristiques de stabilité du nouveau produit. Bien qu'une certaine variation soit prévisible dans la fabrication, une variation importante des concentrations de produits de dégradation d'un lot à l'autre peut indiquer que le procédé de fabrication d'un nouveau

produit n'est pas adéquatement validé et contrôlé (se reporter au document d'orientation *Q6A* de l'ICH sur les spécifications et à l'organigramme décisionnel nº 2 pour établir le critère d'acceptation d'un produit de dégradation spécifié dans un nouveau produit).

L'utilisation de deux décimales pour les seuils indiqués dans le présent document d'orientation (se reporter à l'annexe 1) n'indique pas nécessairement la précision des critères d'acceptation des produits de dégradation spécifiés ni du total des produits de dégradation.

En résumé, les spécifications de nouveaux produits doivent inclure, s'il y a lieu, les produits de dégradation suivants :

- chaque produit de dégradation spécifié caractérisé;
- chaque produit de dégradation spécifié non caractérisé;
- tout produit de dégradation non spécifié pour lequel on a déterminé un critère d'acceptation inférieur ou égal (≤) au seuil de caractérisation;
- le total des produits de dégradation.

6. QUALIFICATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION

On appelle qualification le processus de collecte et d'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'un produit de dégradation donné ou du profil de dégradation donné au(x) concentration(s) spécifiée(s). Le demandeur doit justifier l'établissement du critère d'acceptation du produit de dégradation en se fondant sur des données d'innocuité. La concentration de tout produit de dégradation présent dans un nouveau produit qui a été correctement mis à l'épreuve au cours d'études sur l'innocuité ou d'essais cliniques est considérée comme qualifiée. Par conséquent, il est utile d'inclure toutes les données disponibles sur la concentration réelle des produits de dégradation dans les lots appropriés utilisés dans les études sur l'innocuité et/ou les essais cliniques. En général, les produits de dégradation qui sont aussi des métabolites importants que l'on retrouve dans des essais sur l'animal et/ou chez les humains ne requièrent aucune autre qualification. Des concentrations de produits de dégradation supérieures à celles administrées dans le cadre d'études sur l'innocuité peuvent être considérées comme qualifiées selon les résultats de la comparaison des doses réellement administrées durant les études sur l'innocuité et les doses visées pour le nouveau produit. La justification de ces concentrations supérieures doit tenir compte des facteurs suivants : 1) la quantité de produit de dégradation administrée dans des études sur l'innocuité ou des essais cliniques antérieurs qui s'est révélée sans danger, 2) l'augmentation de la quantité de produit de dégradation, 3) selon le cas, d'autres facteurs liés à l'innocuité.

Si les seuils de qualification indiqués à l'annexe 1 sont dépassés et si l'on ne dispose pas des données nécessaires à la qualification du critère d'acceptation proposé pour le produit de dégradation, il peut être indiqué de réaliser des études additionnelles afin d'obtenir ces données (se reporter à l'annexe 3).

Des seuils plus élevés ou plus bas pour la qualification de produits de dégradation peuvent être justifiés pour de nouveaux produits finis, selon les données scientifiques et les risques potentiels que présentent les produits, y compris les effets de cette classe de médicaments et l'expérience clinique. Par exemple, la qualification peut être particulièrement importante lorsqu'on possède des renseignements selon lesquels de tels produits de dégradation dans certains nouveaux produits ou classes thérapeutiques ont été associés à des réactions indésirables chez des patients. Dans de tels cas, il peut être bon d'adopter un seuil plus bas. À l'inverse, selon les mêmes critères (p. ex., le type de patients, les effets liés à la classe thérapeutique et les aspects cliniques), un seuil de qualification plus élevé peut être approprié pour certains nouveaux produits lorsque les craintes quant à l'innocuité sont moindres que d'habitude. Les suggestions en ce sens sont étudiées au cas par cas.

L'organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation (annexe 3) fait état des éléments à prendre en considération pour la qualification des produits de dégradation lorsque les seuils sont dépassés. Dans certains cas, il peut être plus simple de ramener la concentration de produit de dégradation (p. ex., en utilisant un système récipient-fermeture plus efficace ou en modifiant les conditions d'entreposage) sous (≤) le seuil que de produire des données sur l'innocuité. Le cas échéant, on peut aussi présenter des données pertinentes provenant de revues scientifiques pour étayer la qualification d'un produit de dégradation. Si aucune de ces deux possibilités n'existe, on devra procéder à des études supplémentaires sur l'innocuité. Les études adéquates pour la qualification d'un produit de dégradation varient selon un certain nombre de facteurs, dont le type de patients, la dose quotidienne du nouveau produit, la voie d'administration et la durée du traitement. Ces études peuvent être réalisées avec le nouveau produit ou la substance médicamenteuse contenant les produits de dégradation sous examen. Toutefois des études sur des produits de dégradation isolés peuvent parfois être jugées acceptables.

Bien que la présente ligne directrice ne vise pas l'étape des essais cliniques, les seuils qu'elle renferme peuvent s'avérer utiles pour évaluer de nouveaux produits de dégradation observés dans de nouveaux lots du produit fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale, plus avant dans le processus de développement. Tout nouveau produit de dégradation observé à ce moment dont la concentration est supérieure (>) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1 doit être caractérisé (se reporter à l'organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation à l'annexe 3). De même, on doit envisager la qualification d'un produit de dégradation dont la concentration est supérieure (>) aux seuils de qualification indiqués à l'annexe 1.

Les études sur l'innocuité doivent comparer les résultats des épreuves d'innocuité du nouveau produit ou de la substance médicamenteuse contenant une concentration représentative du produit de dégradation à ceux de produits ou de substances déjà qualifiés, bien que des études sur des produits de dégradation isolés puissent parfois être jugées acceptables.

7. GLOSSAIRE

Produit de dégradation : Impureté résultant d'une modification chimique de la substance médicamenteuse qui se produit au cours de la fabrication ou durant l'entreposage d'un nouveau produit par suite de l'action, par exemple, de la lumière, de la température, du pH, de l'humidité ou d'une réaction avec un excipient et/ou le système récipient-fermeture.

Profil de dégradation : Description des produits de dégradation observés dans la substance médicamenteuse ou le produit fini.

Études de développement : Études en vue d'établir l'échelle commerciale et d'optimiser et de valider le procédé de fabrication du produit fini.

Seuil de caractérisation : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être caractérisé.

Produit de dégradation caractérisé : Produit de dégradation dont on connaît les caractéristiques structurales.

Impureté : Tout constituant du produit qui n'est pas la substance médicamenteuse ou un excipient dans le produit fini.

Profil des impuretés : Description des impuretés caractérisées et non caractérisées qui sont présentes dans un produit fini.

Nouvelle substance médicamenteuse : Substance médicamenteuse désignée qui n'a jamais été approuvée dans une région ou un État membre (on l'appelle aussi nouvelle entité moléculaire ou nouvelle entité chimique); cela peut être un complexe, un ester simple ou un sel d'une substance pharmaceutique approuvée antérieurement.

Qualification : Collecte et évaluation de données établissant l'innocuité biologique d'un produit de dégradation ou d'un certain profil de dégradation à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).

Seuil de qualification : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être qualifié.

Seuil de déclaration : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être déclaré.

Produit de dégradation spécifié : Produit de dégradation apparaissant dans les spécifications du nouveau produit accompagné d'un critère d'acceptation précis; un produit de dégradation spécifié peut être caractérisé ou non caractérisé.

Produit de dégradation non caractérisé : Produit de dégradation dont on ne connaît pas les caractéristiques structurales et qui est défini uniquement par les propriétés mises en évidence par l'analyse qualitative (p. ex., temps de rétention chromatographique).

Produit de dégradation non spécifié : Produit de dégradation limité par un critère d'acceptation général et qui n'apparaît pas dans les spécifications du nouveau produit accompagné d'un critère d'acceptation précis.

Annexe 1 : Seuils applicables aux produits de dégradation d'un nouveau produit

Seuils de déclaration

Dose quotidienne maximale[1]	Seuil [2,3]
≤ 1 g	0,1 %
> 1 g	0,05 %

Seuils de caractérisation

Dose quotidienne maximale[1]	Seuil [2,3]
< 1 mg	DQT de 1,0 % ou de 5 µg (valeur la plus faible)
1 mg - 10 mg	DQT de 0,5 % ou de 20 µg (valeur la plus faible)
> 10 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 2 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,10 %

Seuils de qualification

Dose quotidienne maximale[1]	Seuil [2,3]
< 10 mg	DQT de 1,0 % ou de 50 µg (valeur la plus faible)
10 mg - 100 mg	DQT de 0,5 % ou de 200 µg (valeur la plus faible)
> 100 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 3 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,15 %

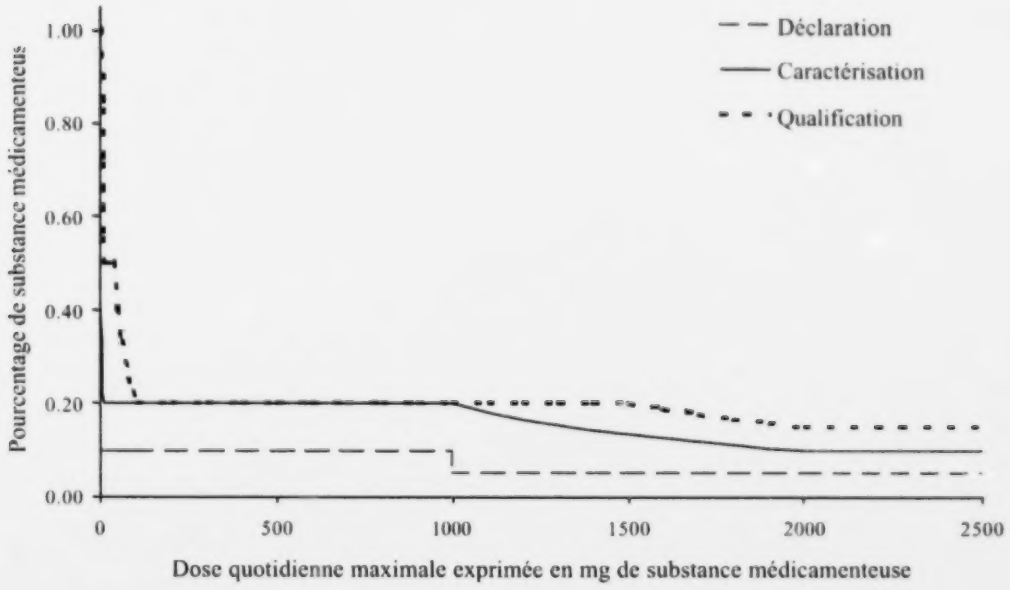
Notes de l'annexe 1

1 Quantité de la substance médicamenteuse administrée par jour.

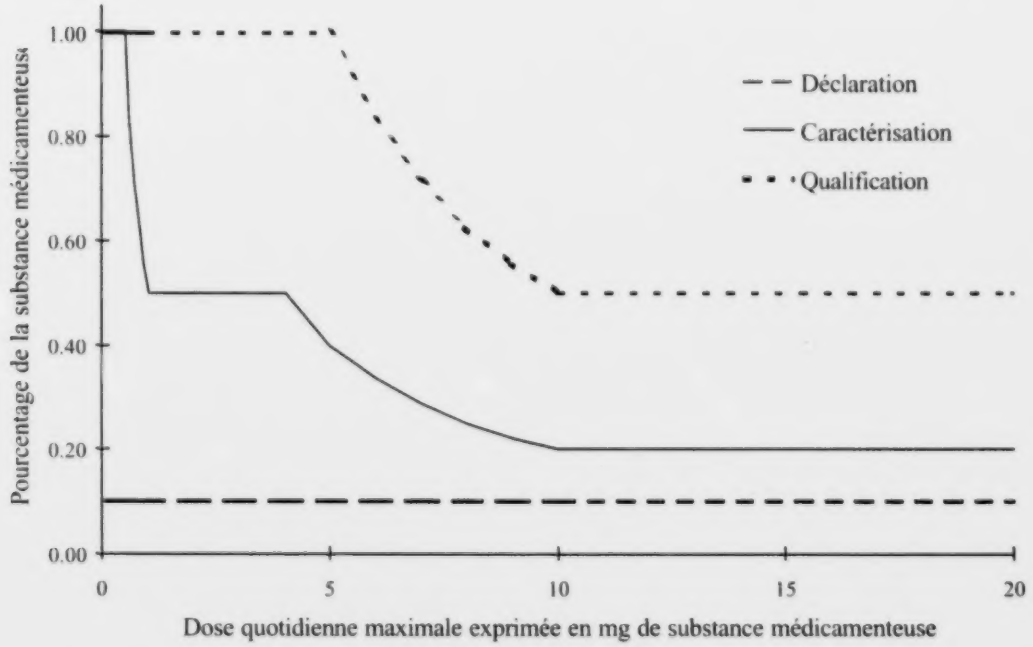
2 Les seuils des produits de dégradation sont exprimés soit par un pourcentage de substance médicamenteuse, soit sous forme de dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation. Des seuils inférieurs peuvent s'appliquer si les produits de dégradation présentent des effets toxiques exceptionnels.

3 Des seuils supérieurs doivent être justifiés par des données scientifiques.

Illustration des seuils de déclaration, de caractérisation et de qualification des produits de dégradation des nouveaux produits en fonction de la dose quotidienne maximale[1]



Échelle élargie:



[1] Nota : Les valeurs de seuil adéquates doivent être tirées du tableau précédent de la présente annexe.

Annexe 2 : Illustration des résultats de la déclaration des produits de dégradation en vue de leur caractérisation et de leur qualification dans une demande

Dose quotidienne maximale de 50 mg

Résultat « brut » (%)	Résultat déclaré (%) (Seuil de déclaration = 0,1 %)	Dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation (résultat arrondi exprimé en µg)	Action	
			Seuil de caractérisation de 0,2 %	Seuil de qualification de la DQT de 200 µg (équivalent à 0,4 %)
0.04	non déclaré	20	aucun	aucun
0.2143	0.2	100	aucun	aucun
0.349	0.31	150	oui	aucun[1]
0.55	0.61	300	oui	oui[1]

Dose quotidienne maximale de 1,9 g

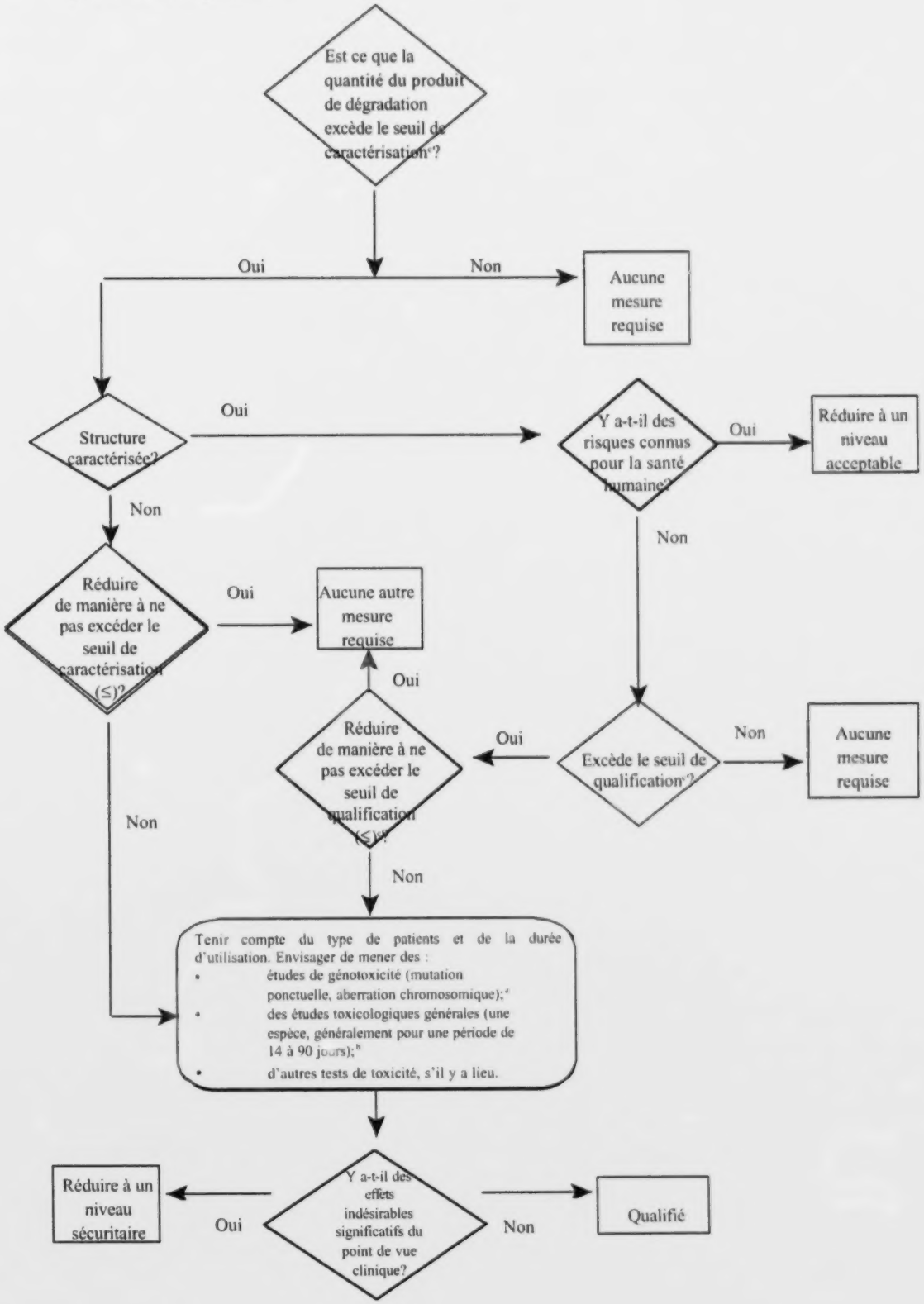
Résultat « brut » (%)	Résultat déclaré (%) (Seuil de déclaration = 0,05 %)	Dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation (résultat arrondi exprimé en mg)	Action	
			Seuil de caractérisation de la DQT de 2 mg (équivalent à 0,11 %)	Seuil de qualification de la DQT de 3 mg (équivalent à 0,16 %)
0.049	non déclaré	1	aucun	aucun
0.079	0.08	2	aucun	aucun
0.183	0.181	3	oui	aucun[1,2]
0.192	0.191	4	oui	oui[1]

Nota de l'annexe 2

1 Si le facteur de réponse après la caractérisation du produit de dégradation diffère de façon significative des postulats initiaux, il peut s'avérer utile de mesurer de nouveau la quantité réelle de produit de dégradation du produit et de réévaluer le résultat par rapport au seuil de qualification (se reporter à l'annexe 1).

2 Bien que le résultat déclaré (0,18 %), excède la valeur de seuil calculée (0,16 %), l'action est tout de même acceptable dans ce cas puisque la DQT (arrondie) n'excède pas 3 mg.

Annexe 3 : Organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation


Est ce que la quantité du produit de dégradation excède le seuil de caractérisation[c]?
Oui
Non
Aucune mesure requise
Structure caractérisée?
Oui
Y a-t-il des risques connus pour la santé humaine?
Oui
Réduire à un niveau acceptable
Non
Non
Réduire de manière à ne pas excéder le seuil de caractérisation (≤)?
Oui
Aucune autre mesure requise
Oui
Réduire de manière à ne pas excéder le seuil de qualification (≤)?
Oui
Excède le seuil de qualification[c]?
Non
Aucune mesure requise
Non
Non
Tenir compte du type de patients et de la durée d'utilisation. Envisager de mener des :
• études de génotoxicité (mutation ponctuelle, aberration chromosomique);[d]
• des études toxicologiques générales (une espèce, généralement pour une période de 14 à 90 jours);[b]
• d'autres tests de toxicité, s'il y a lieu.
Y a-t-il des effets indésirables significatifs du point de vue clinique?
Oui
Réduire à un niveau sécuritaire
Non
Qualifié

Nota de l'annexe 3

a) S'il y a lieu, il faut procéder à une étude de base (p. ex., sur le potentiel génotoxique). Deux études *in vitro*, l'une visant à déceler les mutations ponctuelles et l'autre visant à déceler les aberrations chromosomiques, sont considérées comme un minimum acceptable.

b) Si des études générales de toxicité sont souhaitables, elles devraient être conçues de façon à permettre la comparaison entre la substance qualifiée et la substance non qualifiée. La durée de l'étude devrait être choisie en fonction des données pertinentes, et l'étude devrait être réalisée sur l'espèce la plus susceptible de permettre la mise en évidence de la toxicité du produit de dégradation. Dans certains cas, des études à dose unique peuvent être acceptables, notamment dans le cas des médicaments administrés en une seule dose. En général, une durée d'étude minimum de 14 jours et maximum de 90 jours est acceptable.

c) Des seuils moindres peuvent convenir lorsque le produit de dégradation prrésente des effets toxiques exceptionnels.

d) Par exemple, les données connues sur l'innocuité du produit de dégradation ou sa classe structurale interdisent-elles l'exposition humaine au produit à la concentration présente?

Santé Canada Health Canada

Le 25 septembre 2003

AVIS

Notre référence: 03-118463-690

L'adoption pour l'ICH[1] ligne directrice: *Présence d'impuretés dans les nouveaux produits - ICH thème Q3B(R)*

La présente ligne directrice est une version révisée du document original de l'ICH portant le même titre. Elle a pour but de fournir des directives sur le caractérisation, qualification et contrôle des impuretés présente dans les nouveaux produits médicamenteux fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses de synthese chimique. De plus, elle clarifit certaines ambiguïtés présentes dans la version originale et fournit des directives supplémentaires dans d'autres sections. Enfin certaines inconsistances éditoriales ont été revue. La ligne directrice révisée remplace la version précédente.

Cette ligne directrice est complémentaire au document *Q3A(R) de l'ICH - Présence d'impurités dans les nouvelles substances médicamenteuses*, qui devrait être consulté pour des principes de base.

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

---

1 *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb- dgpsa/tpd-dpt/)**. Pour accéder à la liste des "copies papier" des lignes directrices disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des directives (publiés sur le site Internet de la DPT/DPBTG/DPSC), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications[2].

Si vous avez des questions concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec

Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble Finances (IA : 0202A2)
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9

Internet : bps_enquiries@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 941-3184
Fax : (613) 957-3989

---

[2] Tel: (613) 954-6466; courrier électronique: publications_coordinator@hc-sc.gc.ca